

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 9/16</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/28147</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 26. Oktober 1995 (26.10.95)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP95/01236 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. April 1995 (05.04.95) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 44 13 350.2 18. April 1994 (18.04.94) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GRABOWSKI, Sven [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 53, D-67061 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorsch Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> SUSTAINED-RELEASE MATRIX PELLETS AND METHOD FOR PREPARING THEM <b>(54) Bezeichnung:</b> RETARD-MATRIXPELLETS UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG <b>(57) Abstract</b> <p>Disclosed are sustained-release matrix pellets of spherical to lenticular shape and uniform maximum diameter in the range of 0.5 to 4 mm, consisting of a) 0.1 to 87 wt % of at least one biologically active compound, b) 5 to 50 wt % of at least one water-insoluble polymer, c) 5-45 wt % of at least one lipophilic component as plasticizer for the b) polymer, d) 3 to 40 wt % of a natural or semisynthetic gelling agent, e) 0 to 50 wt% of one or more common formulation auxiliaries.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung, b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren, c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b), d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners, e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Retard-Matrixpellets und Verfahren zu ihrer Herstellung

## Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine feste, vorzugsweise pharmazeutische, Retardform (Pellets), bei der der Wirkstoff in eine Mischung von einem wasserunlöslichen Polymeren, einem Lipid sowie einem kolloidal hochviskos wasserlöslichen, gelbildenden oder zumindest

10 wasserquellbaren Polymeren eingebettet ist. Die Herstellung erfolgt in einem einstufigen, kontinuierlichen Prozeß durch Schmelzextrusion und Formgebung, vorzugsweise durch Heißabschlag.

## Stand der Technik

15

Für die Schmelz-Extrusion und Retardierung geeignete Matrixsubstanzen sind unter Druck und Temperatur plastifizierbare Polymere und Lipide. Speiser et al. beschreiben in Pharm. Acta Helv. 46, 31 (1971) den Einsatz von magensaftlöslichen Epoxid-Aminharzen

20 sowie darmsaftlöslichen Copolymeren aus Vinylacetat/Crotonsäure für spritzgegossene Arzneiformen (vgl. hierzu das zu US 3,432,592 Gesagte). Hüttenrauch und Schmeiss untersuchten die Freisetzung von Modellwirkstoffen aus einer durch Kolbenextrusion hergestellten Polyethylen-Matrix (Pharmazie 30, 229, 536 (1975)).

25 Mank et al. beschreiben in Pharmazie 44, 773 (1989) und ibid. 45, 592 (1990) die Wirkstoff-Freisetzung aus unlöslichen Thermoplast-Matrices. Diese Methoden erlauben keine frei einstellbare Retardierung, und der Wirkstoff wird insbesondere aus den Polyethylen-Matrizes nicht vollständig freigesetzt. Hinzu kommen bei diesem

30 Verfahren die Nachteile des Spritzgusses wie lange Verweilzeit bei hoher Temperatur und hohe Materialverluste durch die Angußkanäle, deren Inhalt keiner Wiederverwendung zugeführt werden darf. Außerdem sind die Formkosten relativ zur Produktionsgeschwindigkeit außerordentlich hoch.

35 N.A. El Gindy et al. beschreiben in Acta Pharm. Technol. 33, 208-211 (1987) die Herstellung von Tabletten durch Schmelzen von Mischungen von Wirkstoffen mit wasserlöslichen (Polyethylen-glykole und Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockcopolymeren) und

40 unlöslichen Polymeren und anschließendem Pressen. Aufgrund der Polymerwahl sind diese Formen mehr oder weniger schnellfreisetzend. Das Herstellungsverfahren ist diskontinuierlich.

N. Follonier et al. berichten in Capsule News 1 (1991), 2 und im

45 Abstract der 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, France, 2. bis 4. Juni 1992, über die Herstellung von Sustained-Release-Pellets durch Schmelzextrusion aus

- einem Ein-Schnecken-Extruder. Das erstarrte Extrudat zerkleinerte man in einem Messer-Pelletizer. Als Matrix setzte man wasser-unlösliche Polymere ein. Neben der Pelletgröße wurden verschiedene Zusätze zur Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung untersucht.
- 5 Die Polymerbasis war hauptsächlich ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer. Eine Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Formen nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelang jedoch nicht.

- US 3,432,592 beschreibt den Spritzguß von wirkstoffhaltigen
- 10 Polymerschmelzen. Die dort verwendeten Polymere sollen in den Verdauungssäften mindestens teilweise löslich sein. Als lösliches Polymer wird überwiegend ein im Pharmabereich nicht übliches komplexes Kondensationsprodukt aus einem Aminodiol und einem Epoxid beschrieben. Eine Retardierung wird erreicht durch die Mit-
- 15 verwendung von in den Verdauungssäften schwer löslichen Thermoplasten. Die dort angegebenen Polymerkombinationen sind nicht zur Retardierung gut wasserlöslicher Wirkstoffe aus Pellets geeignet aufgrund des ungünstigen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses. Generell läßt sich die Retardierung nach dieser Arbeitsweise schlecht
- 20 steuern, bei starker Retardierung verbleibt ein Teil des Wirkstoffs ungelöst in den Pellets (Freisetzung des Wirkstoffs nach  $\sqrt{t}$ -Gesetz; s. T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52, 1145-1149 (1963)). Eine Freisetzung nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelingt nicht (vgl. Tabelle I).

- 25 Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Polymerschmelzen, vorzugsweise von Vinylpyrrolidon-Copolymeren, ist aus EP-A 240 904 und EP-A 240 906 bekannt. Die Einstellung eines bestimmten Wirkstoff-Freisetzungsprofils über Polymermischungen ist dort nicht ausge-
- 30 führt. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß die so hergestellten Produkte in vielen Fällen wenig lagerbeständig sind, der Retardeffekt nimmt mit der Zeit ab.

- EP-B 204 596 beschreibt die Herstellung von Pellets durch Einbet-
- 35 tung eines Wirkstoffes in eine Matrix aus folgenden Komponenten: Mindestens einem nichthydrophilen Polymer und entweder einer Mischung von mindestens zwei Lipid-Stoffen, wovon der eine das oder die Polymere lösende oder gelierende Eigenschaften und der andere Schmiermitteleigenschaften besitzt, oder einem Lipid-
- 40 Stoff, der die beiden genannten Eigenschaften in sich vereinigt, und gegebenenfalls einem oder mehreren Zusätzen, ausgewählt aus Streckmitteln und antistatischen Mitteln. Gravierende Nachteile: Bei höheren Mengen (ab ca. 20%) an "nicht hydrophilem Polymer" erfolgt die Freisetzung für ein Retardpräparat zu rasch, bei ge-
- 45 ringeren Mengen ändert sich die Freisetzung stark beim Lagern, und sie ist unvollständig.

## 3

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Pellets, vorzugsweise für pharmazeutische Zwecke, herzustellen, aus denen der Wirkstoff mit einstellbarem Retardprofil, also beliebig verzögert - aber vollständig -, freigesetzt wird. Dieses Ziel sollte durch Matrixpellets realisiert werden, also ohne auf den Pelletkern aufgebraachte retardierende Filmüberzüge.

Neben der Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung durch die Zusammensetzung der Matrix (Matrix-Retardpellets) sollte eine Technik zur einfachen kostengünstigen Herstellung dieser Pellets entwickelt werden. Dieses Verfahren sollte kontinuierlich und einstufig sein ohne vorhergehende Mischung oder Vor-Granulation der Komponenten und ohne abschließende Spheronisation oder ähnliche Ausformung/Abrundung der Pellets nach dem Herstellungsprozeß.

15

## Lösung

Es wurde nun gefunden, daß es durch Schmelzextrusion bestimmter wirkstoffhaltiger Polymermatrices und anschließende kontinuierliche Formgebung in einfacher Weise gelingt, Retardpellets mit hohen Wirkstoffgehalten, auch von sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen, herzustellen, wobei sich allein durch die Zusammensetzung der Polymermatrix ohne diffusionskontrollierende Polymerüberzüge über weite Bereiche einstellbare Freisetzungsprofile mit hoher Lagerbeständigkeit erzielen lassen.

Das Grundprinzip der erfindungsgemäßen Polymermatrix ist eine durch geeignete lipophile Substanzen plastifizierte Matrix aus einem in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlöslichen Polymeren. Im Gegensatz zu dem oben angeführten Stand der Technik gelingt nun ein über weite Bereiche frei einstellbares Retardprofil, wenn zusätzlich in die Matrix aus unlöslichem Polymer und lipophiler Komponente ein Gelbildner, also ein in Wasser hochviskos lösliches (Hydrokolloid) oder zumindest quellbares Polymer eingebaut wird. Bei den oben im Stand der Technik genannten Matrices wird zwar die Freisetzung des Wirkstoffs über die Konzentration an unlöslichem Polymer kontrolliert, bei einer zu geringen Menge an Polymer besteht aber die Gefahr, daß die Darreichungsform zerfällt, bei einer zu großen Menge an Polymer kann jedoch die Wirkstoff-Freisetzung unvollständig werden, Anteile des Wirkstoffs werden komplett eingeschlossen und sind nicht verfügbar. Durch den erfindungsgemäßen Zusatz an Gelbildner wird ein "Aufbrechen" der Retardmatrix durch Quellung dieses Polymeren erreicht, der Wirkstoff kann vollständig freigesetzt werden (vgl. Tab. I).

45

Die erfindungsgemäße Polymermatrix für die Matrix-Retardpellets ist eine neue Kombination aus inerten, lipophiler und hydrophiler Matrix, thermoplastisch verarbeitbar.

- 5 Erfindungsgegenstand ist daher eine feste pharmazeutische Retardform (Matrixpellets), hergestellt in einem einstufigen Verfahren durch Schmelzextrusion in einem Extruder, vorzugsweise einem Zwei-Schnecken-Extruder oder einem Ein-Schnecken-Extruder mit Mischabteil, bei 50 bis 200°C und kontinuierliche Formgebung (vorzugsweise Heißabschlag) einer Mischung folgender Zusammensetzung:
- 10
- a) mindestens eine biologisch wirksame Verbindung ("Wirkstoff"; vorzugsweise human- oder veterinär-med., aber auch Vitamine sowie systemische Insektizide, Fungizide und Herbizide) in  
15 einer Menge von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 75, insbesondere 45 bis 75 Gew.-%,
  - b) mindestens ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches  
20 Polymer in einer Menge von 5 bis 50, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%,
  - c) 5 bis 45, vorzugsweise 10 bis 35 Gew.-% mindestens einer wasserunlöslichen lipophilen Komponente mit Weichmachereigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw.  
25 Schmiermitteleigenschaften,
  - d) 3 bis 40, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-% mindestens eines in Wasser oder gastrointestinalen Flüssigkeiten kolloidal löslichen, hochviskose Lösungen oder Gele bildenden oder mindestens quellbaren natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen Polymeren (hier kurz "Gelbildner" genannt), und  
30
  - e) 0 bis 50, vorzugsweise 0 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer  
35 der üblichen Formulierungshilfsstoffe.

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht der Pellets.

- 40 Feste pharmazeutische Retardformen im Sinne der Erfindung sind z.B. Granulate, vorzugsweise Pellets, mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung. Die erhaltenen Formlinge können auch anschließend zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden (z.B. in Hartgelatine-Kapseln). Das nachträgliche Überziehen der Formlinge  
45 mit geschmackabdeckenden Filmüberzügen, wie sie Stand der Technik sind (z.B. mit Polyacrylaten, Celluloseestern wie Hydroxypropylmethylcellulosephthalaten und Celluloseethern wie Ethylcellulose,

## 5

Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose), wird nicht ausgeschlossen, ist aber in aller Regel nicht erforderlich.

Ein Verpressen der Pellets zu Tabletten ist in vielen Fällen möglich. Dieses Verpressen bietet sich u.a. in den Fällen an, wo die Wirkstoffdosis hoch ist und somit unerwünscht große Arzneiformen resultieren würden. Durch Steuerung der Tablettierbedingungen (insbesondere Preßdruck) können u.U. einzelne Pellets zerfallen, so daß die Wirkstofffreigabe nicht wesentlich von analogen Pellets verschieden sein muß, die (lose) in Kapseln abgefüllt wurden. Die Verpressung zu Tabletten führt zu einer Volumenreduktion der Arzneiform, die in Einzelfällen vorteilhaft sein kann. Durch Zugabe osmotisch wirksamer Agenzien (z.B. anorganische Salze) können ferner Pellets erhalten werden, die als osmotisch aktive Quellschicht eingesetzt werden können (vgl. WO 92/04011), um die Wirkstoffabgabe z.B. aus Tabletten (nach Verpressen) oder Kapseln über ein Osmoseprinzip zu bewirken.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen a) im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-Einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 80, insbesondere 45 bis 75 Gew.-% liegen. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch, wie erwähnt, andere biologisch wirksame Verbindungen. Bevorzugt sind Betamethason, Thioctsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Silymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapantenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol,



## 6

- Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydro-  
morphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyproge-  
steron, Flecainid, Mg-Pyridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechro-  
mon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinnarizin, Diazepam,
- 5 Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornurid, Dimetinden,  
Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin,  
Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethyl-  
cystein, Thioridacin, Betahistin, L-Tryptophan, Myrtol, Broma-  
laine, Prenylamin, Salazosulfa pyridin, Astemizol, Sulpirid,
- 10 Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin,  
Ketoconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemfibrocil, Rifampi-  
cin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopo-  
lysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiapr-  
ofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucol, Chinidin,
- 15 Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin,  
Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-  
Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin,  
Naproxen, Carteolol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol,  
Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin,
- 20 Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Besonders bevorzugt werden feste Lösungen folgender Wirkstoffe:

- Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxin, Ace-  
tylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin,
- 25 Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthia-  
zid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Di-  
cumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Fluni-  
trazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hy-  
drochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazid, Indimethazin,
- 30 Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Me-  
thylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixin-  
säure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östra-  
diol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Pheny-  
toin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadi-  
midin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfa-  
meter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, To-  
lazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.

- Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, siehe  
40 dazu Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 (1971). In  
festen Lösungen von Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff  
molekulardispers verteilt in der Matrix vor.

- Das in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliche na-  
45 türliche, halbsynthetische oder synthetische Polymer b) kann z.B.  
ein Celluloseether wie Ethylcellulose oder ein Celluloseester wie  
Cellulose-diacetat, Cellulose-triacetat, Celluloseacetat-propio-

nat und Celluloseacetat-butyrat sein. Darüber hinaus lassen sich auch unlösliche Polysaccharide wie Chitin und Chitinderivate und mikrokristalline Cellulose einsetzen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymerer sind Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und

5 Copolymere des Vinylacetats u.ä. Bevorzugt sind Ethylcellulosen.

- Die wasserunlösliche lipophile Komponente c) mit weichmachenden Eigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften kann z.B. ein Fettalkohol wie Cetyl- oder
- 10 Stearylalkohol, eine Fettsäure wie Stearinsäure oder ein Wachs, beispielsweise Esterwachs auf Basis von Montanwachs, sein. Erfindungsgemäß verwendbar sind ferner z.B. polyoxethylierte Fettalkohole, Fettsäuren und Pflanzenöle, hydrierte Pflanzenöle, Mono-, Di- und Triglyceride sowie Lecithine. Darüber hinaus sind
- 15 Polyglycerinfettsäureester, gesättigte polyoxethylierte Glyceride, Polyethylenoxide, Polypropylenoxide bzw. deren Blockcopolymere, Phthalsäureester, acetylierte Monoglyceride einsetzbar. Bevorzugt sind Mono-, Di- oder Triglyceride oder deren Gemische und Polyglycerinfettsäureester. Bevorzugt sind lipophile
- 20 Komponenten c) mit einem HLB (hydrophilic/lipophilic balance)-Wert von 1 bis 9, insbesondere 2 bis 5.

- Als Gelbildner d), also in Wasser hochviskose kolloidale Lösungen oder Gele bildende oder in Wasser zumindest quellende Polymere,
- 25 kommen insbesondere wasserlösliche Cellulosederivate in Betracht wie Alkyl-cellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose;
- 30 ferner Carboxyalkylcellulosen, Carboxyalkyl-alkylcellulosen, Carboxyalkylcelluloseester, z.B. Carboxymethylcellulose und ihre Alkalisalze; sie können auch andere wasserlösliche Polysaccharide sein, wie Alginsäuren und ihre Salze (Alginate), Carrageenane, Guargummi, Xanthan-Gummi, Agar-Agar, Gummi arabicum und verwandte
- 35 Gummien, Pectine, Galactomannane, Traganth, ferner wasserlösliche Chitin-Derivate wie Chitosan. Bevorzugt sind wasserlösliche Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen oder Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, die als 2%ige Lösung in Wasser bei 20°C eine Viskosität über 1000 cps, vorzugsweise von 3500 bis 120 000 cps, aufweisen.
- 40 Ganz besonders bevorzugt sind Hydroxypropylmethylcellulosen mit einem Methylierungsgrad von 1.36 bis 1.81 und einem Hydroxypropylierungsgrad von 0.12 bis 0.23, sowie Hydroxypropylcellulosen.

Synergistische Viskositätsanstiege durch Mischungen der Polymerkomponenten, beispielsweise Hydroxypropylcellulosen mit anionischen Polymeren wie Carboxymethylcellulosen oder Natriumalginat, sind besonders vorteilhaft.

5

"Wasserlöslich" heißt, daß sich in 100 Gramm Wasser von 20°C mindestens 0,5, vorzugsweise mindestens 2 Gramm des Polymeren kolloidal lösen.

- 10 Als Polymerkomponente d) kommen auch in Wasser bzw. intestinalen Flüssigkeiten unlösliche, aber hydrophile quellbare Polymere wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder vernetzte Stärken, Stärke-  
derivate wie Natrium-Stärkeglycolat, Croscarmellose-Natrium,  
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und niedrig substi-  
15 tuierte vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose in Frage.

- Entscheidend für die Eignung eines Polymeren als Komponente d) ist, daß es einerseits hydrophil ist, andererseits nicht zu schnell im Verdauungstrakt in Lösung geht. Es soll einerseits das  
20 Herausdiffundieren des Wirkstoffs aus dem Innern der Pellets ermöglichen, andererseits soll dies nur langsam geschehen. Deshalb soll es mit Wasser ein Gel oder eine hochviskose Lösung bilden. Die Wahl dieser Komponente und ihrer Menge hat entscheidenden Einfluß auf den Retardierungseffekt. Es hat sich überraschend ge-  
25 zeigt, daß die o.g. natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen, gelbildenden Polymeren - im Gegensatz zu vollsynthetischen Polymeren wie PVP oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere - hohe Lagerstabilität (Konstanz des Retardeffektes beim Lagern) gewährleisten.

30

Die Komponente e) kann aus einem oder mehreren der für derartige Zwecke üblichen Hilfsstoffe bestehen, wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen.

- 35 Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. sowie mikrokrist. Cellulose und Cellulosepulver, verschiedene Stärken und deren Abbauprodukte (Maltodextrine), Lactose, Mannit, Calciumdiphosphat in einer Konzentration von 0.02 bis 50, vorzugsweise von  
40 0,20 bis 20 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

- Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium und Calcium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamt-  
45 gewicht der Pellets.

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly-(alkylenoxide), wie Poly(ethylenglycole), Poly(propylenglycole), Poly(ethylen-propylenglycole); organische Weichmacher mit niederem Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerin-  
5 Monoacetat, -Diacetat oder -Triacetat, Propylenglycol, Sorbit, Natriumdiethylsulfonsuccinat, zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

10 Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente, oder Farbmittel natürlicher Herkunft. Anorganische Pigmente sind bevorzugt, in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

15

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Zucker und Zuckeralkohole wie Mannit, Sorbit, Xylit, ferner Harn-

20 stoff, Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie  
25 z.B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe z.B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

30

Das Mischen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe mit den Polymeren

## 10

- Die Formgebung erfolgt durch Schmelz-Extrusion bei 50 bis 200, vorzugsweise 50 bis 180, insbesondere 60 bis 150°C und anschließende kontinuierliche Verformung des noch plastischen Stranges, z.B. durch Verformen zu Tabletten, beispielsweise gemäß
- 5 EP-A 240 906 durch Hindurchführen des Stranges zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt. Auch Kaltabschlag kommt in Betracht.
- 10 Bevorzugt wird der sogenannte Heißabschlag. Dabei werden die Stränge unmittelbar nach dem Austritt aus der Düsenanordnung am Extruder durch beispielsweise rotierende Messer oder eine andere geeignete Anordnung zerkleinert, zweckmäßig in Stücke, deren Länge etwa gleich dem Strangdurchmesser ist. Diese abgeschlagenen
- 15 Schmelzeteilchen kühlen im Luft- oder Gasstrom so weit ab, daß die Oberfläche vor einer Berührung mit anderen Teilchen oder einer Gefäßwand bereits klebfrei ist, andererseits die Teilchen aber noch so plastisch sind, daß sie durch Zusammenstöße, z.B. mit der Wandung eines angeschlossenen Cyclons, eine sphärische
- 20 Form annehmen. Man erhält so in einfacher Weise weitgehend kugel- oder linsenförmige Teilchen mit Durchmessern von 0,5 bis 4, vorzugsweise 0,8 bis 2 mm. Die bevorzugten kleineren Teilchen sind in erster Linie zum Füllen von Kapseln geeignet.
- 25 Die Erfindung gestattet in einfacher und umweltfreundlicher Weise (ohne Lösungsmittel) die Herstellung von Retard-Matrixpellets, die in weiten Grenzen hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung steuerbar sind. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung gelingt ohne Aufbringung eines steuernden Filmüberzugs, der aus organischen
- 30 Lösungsmitteln oder wäßrigen Dispersionen appliziert werden müßte und einen Trocknungsschritt verlangen würde. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt nach Erosions- und Diffusionskontrolle. Die Erfindung eröffnet die Möglichkeit, auch eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Die erfindungsgemäßen Formen sind
- 35 für Wirkstoffe mit sehr unterschiedlichen Lösungseigenschaften geeignet. Der Retardeffekt kann auch bei kleinen Retardformen außerordentlich stark eingestellt werden. Das Verfahren gestattet die Herstellung fester Lösungen der Wirkstoffe im Matrixpolymeren durch die Schmelztechnologie ohne Verwendung organischer Lösungs-
- 40 mittel. Feste Lösungen zeichnen sich durch verbesserte Bioverfügbarkeit aus. Das Verfahren ist sehr wirtschaftlich, weil kontinuierlich, es ist dadurch traditionellen Pelletierverfahren überlegen. Die erfindungsgemäßen Pellets können einen hohen Wirkstoffanteil aufweisen. Die Streuung der Wirkstofffreisetzung ist aufgrund der guten Homogenität der Massen gering und hervorragend
- 45 reproduzierbar. Die Kinetik der Wirkstofffreisetzung bleibt auch unter extremen klimatischen Lagerbedingungen (mindestens 1 Monat

## 11

Lagerung bei 50°C bzw. bei 30°C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit) überraschend stabil (Abweichung in der Freisetzung max. 20 % absolut, vgl. Tabelle II).

- 5 Der Vorteil des Extrusionsverfahrens gegenüber anderen Techniken wie Granulieren und Tablettieren besteht in der einfachen Technologie, der Vermeidung von Lösungsmitteln, minimierter Anzahl und Menge an Hilfsstoffen, der Möglichkeit der Herstellung von festen Lösungen, der Vermeidung von Möglichkeiten zur Entmischung der
- 10 Komponenten, mit anderen Worten in einer zuverlässig gleichmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Retardformen während der gesamten Produktion. Hinzu kommen die Vorteile eines kontinuierlichen Verfahrensablaufes mit hohem Durchsatz bei geringen Materialverlusten.

15

## Beispiele

- Die in der Tabelle angegebenen Gewichtsteile an Wirkstoff, Polymeren und lipophiler Komponente und anderen Hilfsstoffen wurden
- 20 entweder vorgemischt oder über separate Dosierwaagen direkt in den Einzug eines Doppelschnecken-Extruders (Werner & Pfleiderer, ZSK 30) eingetragen. Die Schmelzextrusion erfolgte mit einem Produktdurchsatz von ca. 3 bis 4 kg/h. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen ("Schüsse") des Extruders waren
- 25 30/150/100/100/100 °C, die Temperatur der beheizten Düsenleiste ist in der Tabelle separat angegeben. Die Düsenleiste wies 7 Bohrungen á 1 mm Durchmesser auf. Die über die beheizte Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator pelletiert.

30

Die Wirkstoff-Freisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode (Paddle Methode nach USP XXI) gemessen. Diese in-vitro-Prüfmethode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen, z.B. Tabletten.

35

- Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 6,8 in einem 1 l-Gefäß mit Rundboden auf 37°C temperiert. Eine geeignete Menge an Pellets (ca. 300 mg) der Korngröße 1,25 bis 1,60 mm wurde eingewogen. Die Wirkstoff-Freisetzung der Pellets
- 40 in Prozent wurde in diesem No-Change-Test nach USP XXI bei einer Paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden UV-spektroskopisch bestimmt.

45

Tabelle I

Als Wirkstoff wurden bei den Beispielen 1 bis 39 je 50 Gew.-% Gallopamil-Hydrochlorid, bei den Beispielen 40 bis 65 je 50 Gew.-% Theophyllin eingesetzt.

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	%	lipophile Komponente c)	%	Gelbildner d)	%	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
1	Ethocel® N 7	15	Precirol® Ato 5	10	Klucel® HF	25	120	53/71/81/87/90/93/95/96
2	dito	20	dito	10	dito	20	122	59/76/85/90/93/94/95/97
3	dito	25	dito	10	dito	15	122	59/76/85/90/93/94/96/96
4	dito	30	dito	10	dito	10	125	62/79/87/92/94/96/97/97
5	dito	35	dito	10	dito	5	124	63/77/84/88/90/92/94/95
6	dito	10	dito	15	dito	25	125	52/70/80/85/89/93/95/96
7	dito	15	dito	15	dito	20	116	63/80/88/93/96/98/99/100
8	dito	20	dito	15	dito	15	110	54/73/81/86/90/92/94/96
9	dito	25	dito	15	dito	10	115	48/66/74/78/82/84/86/87
10	dito	30	dito	15	dito	5	104	31/43/49/54/57/59/61/63
11	dito	10	dito	20	dito	20	65	38/55/66/73/78/82/85/87
12	dito	15	dito	20	dito	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
13	dito	20 dito	20 dito	10 88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	dito	25 dito	20 dito	5 87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	dito	10 dito	25 dito	15 65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	dito	15 dito	25 dito	10 61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	dito	20 dito	25 dito	5 59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	dito	10 dito	30 dito	10 58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	dito	15 dito	30 dito	5 59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	dito	10 dito	35 dito	5 53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	dito	10 handelsübliche höherkettige Partialglyceride	20 Klucel EF	20 90	36/49/56/61/65/68/71/73
22	dito	15 dito	20 dito	15 88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	dito	20 dito	20 dito	10 88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	dito	25 dito	20 dito	5 84	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20 dito	20 Klucel HF	10 118	69/88/96/100
26	Ethylcellulose Typ NF 100	10 dito	20 dito	20 109	39/56/65/71/76/79/82/84
27	dito	15 dito	20 dito	15 110	24/37/46/52/60/62/64
28	dito	20 dito	20 dito	10 110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	dito	25 dito	20 dito	5 110	15/20/22/23/24/25/26/28



Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	%	lipophile Komponente c)	%	Gelbildner d)	%	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
30	Ethylcellulose Typ NF 7	20	Polyglyceryl- 3-Distearat	20	dito	10	100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	dito	10	Glycerin- behenat	20	dito	20	100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	dito	15	dito	20	dito	15	100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	dito	20	dito	20	dito	10	103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	dito	25	dito	20	dito	5	103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	dito	20	Polyglycerin- palmitostearat	20	dito	10	100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	dito	25	Polyglycolisier- tes natürliches Wachs	20	dito	5	98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	dito	10	Hydriertes Ricinusöl	20	dito	15	80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	dito	20	dito	20	dito	10	85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	dito	25	dito	20	dito	5	90	30/44/56/63/68/71/74/75
40	Ethocel N7	10	Precirol Ato5	20	Klucel HF	20	85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	dito	15	dito	20	dito	15	80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	dito	20	dito	20	dito	10	80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	dito	25	dito	20	dito	5	80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	dito	10	dito	20	Klucel EF	20	80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	dito	15	dito	20	dito	15	85	0/45/61/72/79/85/89/92/93

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
46	dito	20 dito	dito	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61
47	dito	25 dito	dito	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	dito	15 dito	Klucel HF	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	dito	20 dito	dito	60	0/15/20/22/25/28/29/32/34
50	Ethocel N7	15 Precirol Ato5	dito	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	10 dito	Klucel EF	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	dito	15 dito	dito	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	dito	20 dito	dito	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	dito	25 dito	dito	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	dito	10 dito	dito	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51
56	dito	15 dito	dito	95	0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	dito	20 dito	dito	100	0/7/10/11/13/14/15/16/16
58	Ethocel N7	10 hydriertes Ricinusöl	dito	105	0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	dito	15 dito	dito	90	0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	dito	20 dito	dito	87	0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	dito	25 dito	dito	85	0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	10 dito	dito	99	0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	dito	15 dito	dito	100	0/23/37/47/54/61/67/72/75

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
64	dito	20 dito	10 dito	110	0/13/18/24/29/32/35/38/40
65	dito	25 dito	20 dito	117	0/8/10/13/15/16/17/18/19

Ethocel® = Ethylcellulose der Firma Dow, USA

Precirol® Ato5 = höherkettiges Partialglycerid der Fa. Gattefossé, Frankreich

Klucel® = Hydroxypropylcellulose der Firma Hercules, USA

Avicel = Mikrokristalline Cellulose der Firma FMC, USA

Tabelle II

Beispiele zur Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Formen

Bsp. Nr.	Freisetzung (% in 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 50°C)	Freisetzung (% nach 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 30°C 75% rel. Feuchte)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

Tabelle III

Vergleichsversuche zur unvollständigen Freisetzung aus inert-hydrophober Matrix ohne Gelbildner

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	Düsen-temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
2	Gallopamil-Hydrochlorid	50 Ethylcellulose Typ NF7	Precirol Ato5	15 107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	dito	50 dito	35 dito	20 87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	dito	50 dito	30 dito	25 74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	dito	50 dito	25 dito	30 56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	dito	50 dito	20 dito	35 57	15/21/26/29/30/31/33/33
7	dito	50 dito	15 hydriertes Ricinusöl	20 95	19/28/35/41/45/48/51/53
8	dito	50 Ethylcellulose Typ NF100	30 Precirol Ato5	20 112	16/20/22/24/25/26/27
9	dito	50 Ethylcellulose Typ NF7	30 Glycerinbehenat	20 103	25/33/37/40/42/44/46/47
10	Theophyllin	50 dito	30 Precirol Ato5	20 80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	dito	50 Ethylcellulose Typ NF100	30 dito	20 125	3/4/5/5/5/5/5/6
12	dito	25 dito	25 dito	25 100	6/7/9/9/10/10/10/11/11

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer %	lipophile Komponente %	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
13	dito	50 dito	30 hydriertes Ricinusöl	20 140	2/3/3/3/4/4/4/4
14	dito	50 Ethylcellulose Typ NF7	30 dito	20 95	4/5/5/6/7/7/7/8

Tabelle IV

Vergleichsversuche zur Lagerstabilität (gemäß EP-B 0 024 596)

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	Nicht hydrophiles Polymer II	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)				
		%	%		A Original nach Herstellung B Lagerung 1 Monat bei 50°C				
1	Gallopanil Hydrochlorid	50	Ethylcellulose Typ NF7	10	Precirol Ato5	20	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (Kollidon® VA64)	20	A 45/60/67/72/76/78/81/83 B 52/69/76/81/84/86/88/90
2	dito	50	dito	15	dito	20	dito	15	A 35/47/52/56/60/63/66/68 B 41/62/72/76/79/81/83/84
3	dito	50	dito	20	dito	20	dito	10	A 27/35/39/42/44/45/47/48 B 28/44/54/61/67/70/73/75
4	dito	50	dito	25	dito	20	dito	5	A 22/28/31/33/34/35/36/36 B 14/24/32/38/43/47/51/54

## Patentansprüche

1. Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt  
5 und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus
  - a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen  
10 Verbindung,
  - b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,
  - c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente  
15 als Weichmacher für das Polymer b),
  - d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,
  - 20 e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.
2. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch  
25 folgende Konzentrationen der Komponenten:
  - a) 1 bis 75 Gew.-%,
  - b) 10 bis 40 Gew.-%,
  - 30 c) 10 bis 35 Gew.-%,
  - d) 5 bis 25 Gew.-%,
  - e) 0 bis 40 Gew.-%.
3. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der größte Durchmesser 0,8 bis 2 mm beträgt.  
35
4. Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (a) pharmazeutischer  
40 Natur ist.
5. Kontinuierliches, einstufiges Verfahren zur Herstellung von Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 4 durch  
45 Extrusion der geschmolzenen Mischung der Komponenten bei 50 bis 200° und kontinuierliche Formgebung.



## 22

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 50 bis 180°C extrudiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 60 bis 150°C extrudiert wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung durch Heißabschlag erfolgt.

10

15

20

25

30

35

40

45

## Retard-Matrixpellets und Verfahren zu ihrer Herstellung

## Zusammenfassung

5

Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus

- 10 a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung,
- b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,
- 15 c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b),
- d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,
- 20 e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.

25

30

35

40

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 95/01236A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 cited in the application see the whole document ---	1-8
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 June 1993 see the whole document ---	1-8
A	WO,A,93 07859 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 29 April 1993 see page 9; example 2 ---	1-8
A	EP,A,0 095 123 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 30 November 1983 see the whole document ---	1-8
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*B\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*a\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 1995

Date of mailing of the international search report

21.08.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31.651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95 1236

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL&PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 39, no. 2, February 1991 TOKYO (JP), pages 465-467, H. YUASA ET AL. 'application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion' see the whole document ---	1-8
A	EP,A,0 388 954 (FMC CORPORATION) 26 September 1990 see page 6 - page 7; example 7 -----	1-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Seite 2 von 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/01236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-204596	10-12-86	FR-A- 2581541 AU-B- 579012 AU-A- 5722486 CA-A- 1266841 JP-A- 61260029	14-11-86 10-11-88 13-11-86 20-03-90 18-11-86
EP-A-544144	02-06-93	DE-A- 4138513 AT-T- 123649 CA-A- 2082573 DE-D- 59202537 JP-A- 5194197	27-05-93 15-06-95 24-05-93 20-07-95 03-08-93
WO-A-9307859	29-04-93	NONE	
EP-A-95123	30-11-83	US-A- 4421736 AU-B- 550992 AU-A- 1461783 JP-A- 58210008	20-12-83 10-04-86 24-11-83 07-12-83
EP-A-388954	26-09-90	CA-A- 2012853 US-A- 5326572	23-09-90 05-07-94

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales A<sup>1</sup> Zeichen  
PCT/EP 95/01236

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10.Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-8
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESellschaft) 2.Juni 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	WO,A,93 07859 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 29.April 1993 siehe Seite 9; Beispiel 2 ---	1-8
A	EP,A,0 095 123 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 30.November 1983 siehe das ganze Dokument ---	1-8
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  9.August 1995		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  21.08.95
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Benz, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales A zeichen  
PCT/EP 95/01236

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL&PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 39, Nr. 2, Februar 1991 TOKYO (JP), Seiten 465-467, H. YUASA ET AL. 'application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion' siehe das ganze Dokument -----	1-8
A	EP,A,0 388 954 (FMC CORPORATION) 26.September 1990 siehe Seite 6 - Seite 7; Beispiel 7 -----	1-8

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 2 von 2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales / Zeichen  
PCT/EP 95/01236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-204596	10-12-86	FR-A- 2581541	14-11-86
		AU-B- 579012	10-11-88
		AU-A- 5722486	13-11-86
		CA-A- 1266841	20-03-90
		JP-A- 61260029	18-11-86
EP-A-544144	02-06-93	DE-A- 4138513	27-05-93
		AT-T- 123649	15-06-95
		CA-A- 2082573	24-05-93
		DE-D- 59202537	20-07-95
		JP-A- 5194197	03-08-93
WO-A-9307859	29-04-93	KEINE	
EP-A-95123	30-11-83	US-A- 4421736	20-12-83
		AU-B- 550992	10-04-86
		AU-A- 1461783	24-11-83
		JP-A- 58210008	07-12-83
EP-A-388954	26-09-90	CA-A- 2012853	23-09-90
		US-A- 5326572	05-07-94

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)